

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕРМЕТКО 225 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 225 mg тепотиниб (tepotinib) (като хидрохлорид хидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 4,4 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бяло-розова, овална, двойно изпъкнала филмирана таблетка с размери приблизително 18 x 9 mm, с изпъкнало релефно означение „M“ от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ТЕРМЕТКО като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC), съдържащ изменения, водещи до пропускане на екзон 14 (*METex14*) в гена на фактора за мезенхимно-епителен преход, при който е необходима системна терапия след предварително лечение с имунотерапия и/или химиотерапия на основата на платина.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се наблюдава от лекар с опит в използването на противоракови терапии.

Преди започване на лечение с ТЕРМЕТКО трябва да се потвърди наличието на изменения, водещи до пропускане на *METex14*, чрез валидиран метод на изследване (вж. точки 4.4 и 5.1).

Дозировка

Препоръчителната доза е 450 mg тепотиниб (2 таблетки), приемани веднъж дневно. Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза.

Ако се пропусне дневна доза, тя може да се приеме веднага, щом пациентът си спомни за нея в същия ден, освен ако следващата доза трябва да се приеме в рамките на следващите 8 часа.

Промени на дозата заради нежелани реакции

Препоръчителното ниво, до което се намалява дозата с цел овладяване на нежелани реакции е 225 mg (1 таблетка) дневно. Подробни препоръки за промяна на дозата са предоставени в таблицата по-долу.

Таблица 1: Препоръчителни промени на дозата за ТЕРМЕТКО

Нежелана реакция	Тежест	Промяна на дозата
Интерстициална белодробна болест (ИББ) (вж. точка 4.4)	Която и да било степен	Спрете приема на ТЕРМЕТКО, ако има съмнение за ИББ. Прекратете трайно приема на ТЕРМЕТКО, ако ИББ се потвърди.
Повишени АЛАТ и/или АСАТ без повишен общ билирубин (вж. точка 4.4)	АЛАТ и/или АСАТ > 5 пъти до 20 пъти ULN	Спрете приема на ТЕРМЕТКО до възстановяване до изходно ниво на АЛАТ/АСАТ. Ако има възстановяване до изходно ниво в рамките на 7 дни, тогава подновете приема на ТЕРМЕТКО в същата доза; в противен случай подновете приема на ТЕРМЕТКО в понижена доза.
	АЛАТ и/или АСАТ > 20 пъти ULN	Прекратете трайно приема на ТЕРМЕТКО.
Повишени АЛАТ и/или АСАТ с повишен общ билирубин при липса на холестаза или хемолiza (вж. точка 4.4)	АЛАТ и/или АСАТ > 3 пъти ULN с общ билирубин > 2 пъти ULN	Прекратете трайно приема на ТЕРМЕТКО.
Други нежелани реакции (вж. точка 4.8)	Степен 3 или по-висока	Намалете дозата на ТЕРМЕТКО до 225 mg до понижаване на степента на нежеланата реакция до \leq степен 2. Може да се обмисли и временно прекъсване на лечението с ТЕРМЕТКО за не повече от 21 дни.

ULN = горна граница на нормата

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 до 89 ml/min) (вж. точка 5.2). Фармакокинетиката и безопасността на тепотиниб при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) не са проучвани. Затова не се препоръчва употребата на ТЕРМЕТКО при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Изчисленията на бъбречната функция, които се базират на серумен креатинин (креатининов клирънс или изчислена скорост на гломерулна филтрация), трябва да се интерпретират с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко (клас А по Child Pugh) или умерено (клас В по Child Pugh) чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Фармакокинетиката и безопасността на тепотиниб при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh) не са проучвани. Затова не се препоръчва употребата на ТЕРМЕТКО при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти на възраст 65 години и повече (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на тепотиниб при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

ТЕРМЕТКО е за перорално приложение. Таблетката(ите) трябва да се приема(т) с храна и трябва да се поглъща(т) цяла(цели), за да се гарантира, че се прилага цялата доза.

Таблетките могат да се диспергират в 30 ml негазирана вода, ако пациентът е неспособен да ги погълне. Не трябва да се използват или добавят никакви други течности. Таблетките трябва да се пуснат в чаша с вода, без да се натрошават. Разбъркайте, докато таблетките се диспергират на малки частици. Това може да отнеме няколко минути (таблетката няма да се разтвори напълно). Дисперсията трябва да се изпие в рамките на 1 час. Изплакнете чашата с още 30 ml, за да е сигурно, че в чашата няма остатъци, и изпийте незабавно.

Ако е необходимо приложение чрез назогастрална сонда (с размер поне 8 FR), таблетките трябва да се диспергират в 30 ml негазирана вода, както е описано по-горе. 30-те милилитра течност трябва да се приложат в рамките на 1 час съгласно указанията на производителя на назогастралната сонда. Незабавно изплакнете двукратно, всеки път с по 30 ml, за да е сигурно, че в чашата или спринцовката няма остатъци и е приложена цялата доза.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Оценка на статуса на измененията, водещи до пропускане на METex14

Когато се установи наличието на изменения, водещи до пропускане на METex14, с използване на проби от тъкани или плазма, е важно да се избере добре валидиран и надежден тест, за да се избегнат фалшиво отрицателни или фалшиво положителни резултати. Относно характеристиките на тестовете, използвани в клинични проучвания, вижте точка 5.1.

Интерстициална белодробна болест и пневмонит

Има съобщения за интерстициална белодробна болест (ИББ) или нежелани реакции, наподобяващи ИББ, включително пневмонит, при пациенти, които са получавали тепотиниб като монотерапия при препоръчителната схема на прилагане, и които може да са били летални (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават за белодробни симптоми, подсказващи реакции, наподобяващи ИББ. Приемът на ТЕРМЕТКО трябва да се спре и пациентите трябва да бъдат незабавно изследвани за друга диагноза или за специфична етиология на интерстициалната белодробна болест. ТЕРМЕТКО трябва да се прекрати трайно, ако се потвърди интерстициална белодробна болест и пациентът трябва да се лекува по подходящи начин.

Наблюдение на чернодробните ензими

Има съобщения за повишения на АЛАТ и/или АСАТ при пациенти, които са получавали тепотиниб като монотерапия при препоръчителната схема на прилагане (вж. точка 4.8).

Чернодробните ензими (АЛАТ и АСАТ) и билирубинът трябва да се наблюдават преди започване на лечение с ТЕРМЕТКО и след това според клиничните показания. Ако се стигне до повишение степен 3 или по-високо (АЛАТ и/или АСАТ > 5 пъти ULN), препоръчва се коригиране на дозата или прекъсване на приема (вж. точка 4.2).

Удължаване на QTc интервала

Има съобщения за удължаване на QTc интервала при ограничен брой пациенти (вж. точка 4.8). При пациенти с риск от удължаване на QTc интервала, включително пациенти с известно електролитно нарушение или приемащи съпътстващо лекарствени продукти, за които се знае, че имат ефекти, водещи до удължаване на QTc интервала, се препоръчва наблюдение, в зависимост от клиничните показания (напр. ЕКГ, електролити).

Ембриофетална токсичност

Тепотиниб може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени. При жени с детероден потенциал се препоръчва тестване за бременност преди започване на лечение с ТЕРМЕТКО. Жени с детероден потенциал и мъже с партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с ТЕРМЕТКО и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза (вж. точка 4.6).

Интерпретация на лабораторни изследвания

In vitro проучвания показват, че тепотиниб и основният му метаболит инхибират транспортерни протеини в бъбречните тубули - транспортер на органични катиони (ОСТ) 2 и транспортери за екструзия на множество лекарства и токсини (МАТЕ) 1 и 2 (вж. точка 5.2). Креатининът е субстрат на тези транспортери и наблюдаваните повишения на креатинина (вж. точка 4.8) може да са резултат от инхибирането на активната тубулна секреция, а не на бъбречно увреждане. Изчисленията на бъбречната функция, които се базират на серумен креатинин (креатининов клирънс или изчислена скорост на гломерулна филтрация), трябва да се интерпретират с повишено внимание, като се взема предвид този ефект. В случай на повишение на кръвния креатинин по време на лечение се препоръчва извършване на допълнителна оценка на бъбречната функция, за да се изключи бъбречно увреждане.

Съдържание на лактоза

ТЕРМЕТКО съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху тепотиниб

СYP и P-гр индуктори

Тепотиниб е субстрат на Р-гликопротеин (Р-гр). При здрави участници едновременното приложение на единична доза тепотиниб 450 mg със силния индуктор карбамазепин (300 mg два пъти дневно за 14 дни) намалява AUC_{inf} на тепотиниб с 35%, а C_{max} – с 11% в сравнение с приложение само на тепотиниб. Понижената експозиция не е клинично значима.

Двойни силни СYP3A инхибитори и P-гр инхибитори

При здрави участници едновременното приложение на единична доза тепотиниб 450 mg със силния СYP3A инхибитор и Р-гр инхибитор итраконазол (200 mg веднъж дневно за 11 дни) увеличава AUC_{inf} на тепотиниб с 22% без промяна в C_{max} на тепотиниб в сравнение с приложение само на тепотиниб. Това се класифицира като слабо взаимодействие и наблюдаваните промени в системната експозиция на тепотиниб не се считат за клинично значими. Следователно не се очаква СYP3A и Р-гр инхибиторите да окажат влияние върху експозицията на тепотиниб.

Средства, намаляващи стомашните киселини

Едновременното приложение на омепразол след прием на храна няма клинично значим ефект върху фармакокинетичния профил на единична доза тепотиниб 450 mg и неговите метаболити (средно геометрично съотношение за тепотиниб 110% за AUC_{inf} (90% ДИ: 102; 119) и 104% за C_{max} (90% ДИ: 93; 117); наблюдаван е подобен ефект върху метаболитите).

Ефекти на тепотиниб върху други лекарствени продукти

Субстрати на P-гр

Тепотиниб е инхибитор на Р-гр. Пероралното приложение на 450 mg тепотиниб веднъж дневно в продължение на 8 дни повишава AUC на чувствителния субстрат на Р-гр дабигатран етексилат с приблизително 50% и C_{max} с приблизително 40%. Може да се наложи коригиране на дозата дабигатран етексилат в случай на съпътстваща употреба. Препоръчва се повишено внимание и наблюдение за нежелани реакции, свързани с други, зависими от Р-гр субстрати с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин, алискирен, еверолимус, сиролимус) при едновременното приложение с ТЕРМЕТКО.

Субстрати на BCRP

Тепотиниб може да инхибира транспорта на субстрати на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP) *in vitro* (вж. точка 5.2). Препоръчва се наблюдение за нежелани реакции от страна на чувствителните субстрати на BCRP (напр. розувастатин, метотрексат, топотекан) при едновременното приложение с ТЕРМЕТКО.

Субстрати на OCT и MATE

Въз основа на *in vitro* данни тепотиниб или неговият метаболит може да има потенциала да променя експозицията на субстрати на транспортерите OCT1 и 2, и MATE1 и 2 (вж. точка 5.2). Клинично най-значимият пример за субстрат на тези транспортери е метформин. Препоръчва се наблюдение на клиничните ефекти на метформин по време на едновременното приложение с ТЕРМЕТКО.

Субстрати на СУР3А4

Многократното перорално приложение на дози 450 mg тепотиниб веднъж дневно няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на чувствителния субстрат на СУР3А4 мидазолам.

Хормонални контрацептиви

Към момента не е известно дали тепотиниб може да понижи ефективността на хормоналните контрацептиви за системно приложение. Поради това, жени, използващи хормонални контрацептиви за системно приложение, трябва допълнително да използват бариерен метод по време на лечението с ТЕРМЕТКО и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза (вж. точка 4.6).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

При жени с детероден потенциал се препоръчва тестване за бременност преди започване на лечение с ТЕРМЕТКО.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с ТЕРМЕТКО и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза. Жени, използващи хормонални контрацептиви за системно приложение, трябва допълнително да използват бариерен метод по време на лечението с ТЕРМЕТКО и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза (вж. точка 4.5).

Пациенти от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да използват бариерен метод на контрацепция по време на лечението с ТЕРМЕТКО и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на тепотиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват тератогенност (вж. точка 5.3). На базата на механизма на действие и находките при животни тепотиниб може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени.

ТЕРМЕТКО не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с тепотиниб. Жени с детероден потенциал или пациенти от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за възможен риск за плода.

Кърмене

Липсват данни относно екскрецията на тепотиниб или метаболитите му в кърмата, или относно неговите ефекти върху кърмачето или върху производството на кърма. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с ТЕРМЕТКО и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза.

Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на тепотиниб върху фертилитета. Не са наблюдавани морфологични промени в мъжките или женските репродуктивни органи в проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета, с изключение на понижена секреция в семенните мехурчета на мъжки плъхове при клинична експозиция, сравнима с тази при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ТЕРМЕТКО не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при $\geq 20\%$ от пациентите с експозиция на тепотиниб в препоръчителната доза при таргетното показание (N = 313) са едем (81,5% от пациентите), основно периферен едем (72,5%), хипоалбуминемия (32,9%), гадене (31,0%), повишен креатинин (29,1%) и диария (28,8%).

Най-честите сериозни нежелани реакции при $\geq 1\%$ от пациентите са периферен едем (3,2%), генерализиран едем (1,9%) и ИББ (1,0%).

Процентът от пациентите, които са имали нежелани събития, водещи до трайно прекратяване на лечението е 24,9%. Най-честите нежелани реакции, водещи до трайно прекратяване на лечението при $\geq 1\%$ от пациентите са периферен едем (5,4%), едем (1,3%), генитален едем (1,0%) и ИББ (1,0%).

Процентът от пациентите, които са имали нежелани събития, водещи до временно прекратяване на лечението е 52,7%. Най-честите нежелани реакции, водещи до временно прекратяване на лечението при $\geq 2\%$ от пациентите са периферен едем (19,8%), повишен креатинин (5,8%), генерализиран едем (4,8%), едем (3,8%), повишена АЛАТ (2,9%), гадене (3,2%) и повишена амилаза (1,6%).

Процентът от пациентите, които са имали нежелани събития, водещи до понижаване на дозата е 36,1%. Най-честите нежелани реакции, водещи до понижаване на дозата при $\geq 2\%$ от пациентите са периферен едем (15,7%), повишен креатинин (2,9%), генерализиран едем (3,2%) и едем (2,6%).

Списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, описани в списъка по-долу, отразяват експозицията на тепотиниб при 506 пациенти с различни солидни тумори, включени в пет отворени проучвания, в които пациентите са получавали тепотиниб като единствено средство при доза 450 mg веднъж дневно.

Честотите на нежеланите реакции се базират на честотите на нежеланите събития независимо от причината, установени при 313 пациенти с експозиция на тепотиниб при препоръчителната доза при таргетното показание, докато честотите на промените в лабораторните показатели се базират на влошаване от изходно ниво с най-малко 1 степен и промени до \geq степен 3. Медианата на продължителността на лечението е 7,5 месеца (диапазон от 0 до 72).

Представените честоти може да не се дължат изцяло само на тепотиниб, а за тях може да допринася подлежащо заболяване или съпътстваща употреба на други лекарствени продукти.

Тежестта на нежеланите реакции е оценена на базата на Общите терминологични критерии за нежелани реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), определящи степен 1 = лека, степен 2 = умерена, степен 3 = тежка, степен 4 = животозастрашаваща и степен 5 = смърт.

Следните дефиниции са приложими по отношение на терминологията за честота, използвана отгук нататък:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти с NSCLC, съдържащ изменения, водещи до пропускане на METex14 (VISION)

Системо-органен клас/Нежелана реакция	ТЕРМЕТКО N = 313		
	Категория по честотата	Всички степени %	Степен ≥ 3 %
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>			
Понижен албумин* ^a	Много чести	78,6	8,9
<u>Сърдечни нарушения</u>			
Удължаване на QT*	Чести	2,6	---
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>			
Реакции, наподобяващи ИББ* ^{б, в}	Чести	2,6	0,3
<u>Стомашно-чревни нарушения</u>			
Гадене	Много чести	31,0	1,3
Диария	Много чести	28,8	0,6
Повишена амилаза* ^a	Много чести	24,0	5,1
Повишена липаза* ^a	Много чести	20,4	5,1
Повръщане	Много чести	14,4	1,0
<u>Хепатобилиарни нарушения</u>			
Повишена алкална фосфатаза (АФ)*	Много чести	50,8	1,6
Повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ)* ^a	Много чести	48,9	4,8
Повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ)* ^a	Много чести	39,3	3,5
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>			
Повишен креатинин* ^a	Много чести	58,8	1,0
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>			
Едем* ^г	Много чести	81,5	15,7

* Допълнителна информация относно съответната нежелана реакция е предоставена по-долу

а Дадена е честотата на лабораторните находки, а не на съобщените нежелани събития

б ИББ според интегрирана оценка

в включва термините интерстициална белодробна болест, пневмонит, остра дихателна недостатъчност

г включва термините периферен едем, едем, генерализиран едем, генитален едем, лицев едем, локализиран едем, периорбитален едем, периферен оток, едем на скротума

Описание на избрани нежелани реакции

Интерстициална белодробна болест

Има съобщения за интерстициална белодробна болест (ИББ) или реакции, наподобяващи ИББ при 8 пациенти (2,6%), включително 1 случай на степен 3 или по-висока; сериозни случаи са възникнали при 4 пациенти (1,3%), 1 случай е летален. Лечението е прекратено трайно при 5 пациенти и временно при 3 пациенти. Медианата на времето до възникване на ИББ е 9,4 седмици. За клинични препоръки вижте точки 4.2 и 4.4.

Повишение на чернодробните ензими

Повишенията на АЛАТ и/или АСАТ са довели до трайно прекратяване на лечението при 1 пациент и в редки случаи - до временно прекратяване на лечението (3,2%) или понижаване на дозата (0,3%) теопотиниб. Медианата на времето до първо възникване на повишение на АЛАТ и/или АСАТ, от която и да било степен, съобщено като нежелано събитие от изследователя, е 9,1 седмици. Медианата на времето до отшумяване е 3,6 седмици. 86% от събитията са отшумели. За клинични препоръки вижте точки 4.2 и 4.4.

Повишението на АФ не води до необходимост от понижаване на дозата, временно или трайно прекратяване на лечението. Наблюдаваното повишение на АФ не е свързано с холестаза. Медианата на времето до първо възникване на повишение на АФ, от която и да било степен, съобщено като нежелано събитие от изследователя, е 9,1 седмици. Медианата на времето до отшумяване е 9,1 седмици. 80% от събитията са отшумели.

Едем

Най-често съобщаваното събитие е периферен едем (72,5% от пациентите), следвано от едем (8,3%) и генерализиран едем (6,7%). Медианата на времето до възникване на едем, от която и да било степен, е 9,1 седмици. Медианата на времето до отшумяване е 71 седмици. 39,2% от събитията са отшумели. 8% от пациентите са имали прояви на едем, водещи до трайно прекратяване на лечението, от тях 5,4% са имали периферен едем. 28,4% от пациентите са прекратили временно лечението, а при 21,7% от пациентите дозата е понижена поради едем. Най-често периферният едем е довел до временно прекратяване на лечението и понижаване на дозата (съответно 19,8% и 15,7%). Прояви на генерализиран едем са довели до понижаване на дозата при 3,2% от пациентите, до временно прекратяване на лечението при 4,8% и до трайно прекратяване при 0,6%.

Повишение на креатинина

Повишението на креатинина е довело до трайно прекратяване на лечението при 2 пациенти (0,6%), временно прекратяване на лечението при 5,8% от пациентите и понижаване на дозата при 2,9% от пациентите. Медианата на времето до възникване на повишение на креатинина, съобщено като нежелано събитие от изследователя, е 3,4 седмици. Медианата на времето до отшумяване е 9,1 седмици. 78% от събитията са отшумели. Наблюдаваните повишения на креатинина се счита, че възникват главно вследствие на инхибирането на тубулната секреция в бъбреците (вж. точка 4.4).

Хипоалбуминемия

Изглежда, че хипоалбуминемията е продължителна, но не води до трайно прекратяване на лечението. Понижението на дозата (1,6%) и временното прекратяване (1,9%) не са чести. Медианата на времето до възникване на хипоалбуминемия, от която и да било степен, съобщена като нежелано събитие от изследователя, е 9,4 седмици. Медианата на времето до отшумяване е 28,9 седмици. 48% от събитията са отшумели.

Повишение на амилаза или липаза

Повишенията на амилазата или липазата, съобщени като нежелано събитие от изследователя, са асимптомни и не са свързани с панкреатит. 3,2% от пациентите са прекратили временно лечението, като не е имало случаи на трайно преустановяване на лечението или понижаване на дозата. Медианата на времето до възникване на повишение на липазата/амилазата е 15 седмици. Медианата на времето до отшумяване е 6,1 седмици. 83% от събитията са отшумели.

Удължаване на QTc интервала

Удължаване на QTcF интервала до > 500 ms е наблюдавано при 8 пациенти (2,6%), а удължаване на QTcF интервала с най-малко 60 ms спрямо изходното ниво - при 19 пациенти (6,1%) (вж. точка 4.4). Находките са изолирани и безсимптомни; клиничната значимост не е известна.

Допълнителна информация за специални популации

Старческа възраст

От 313 пациенти с изменения, водещи до пропускане на METex14, в проучването VISION, които са получавали 450 mg тепотиниб веднъж дневно, 79% са на възраст 65 години или повече, а 8% са на възраст 85 години или повече. Възникването на събития степен ≥ 3 се е увеличава с възрастта. Сериозните събития, свързани с лечението, са по-чести при пациенти на възраст ≥ 75 години и < 85 години (21%) или при лицата на възраст ≥ 85 години (20,8%) в сравнение с тези под 65 години (10,4%), въпреки че това сравнение е ограничено от малкия размер на извадката от пациенти на възраст ≥ 85 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи проследяването на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Тепотиниб е изследван в дози до 1 261 mg, но опитът с дози, по-високи от препоръчителната терапевтична доза, е ограничен.

Симптомите на предозиране се очаква да бъдат в диапазона на известните нежелани реакции (вж. точка 4.8). Няма специфичен антидот за ТЕРМЕТКО. Лечението при предозиране е насочено към симптомите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други протеин киназни инхибитори, АТС код: L01EX21

Механизъм на действие

Тепотиниб е малка молекула, аденозин трифосфат (АТФ) тип I обратим конкурентен инхибитор на MET. Тепотиниб блокира дозозависимо фосфорилирането на MET и зависимите от MET сигнални каскади надолу по веригата, например посредством сигнални молекули като фосфатидилинозитол 3-киназа/протеин киназа B (PI3K/Akt) и митоген-активирана протеин киназа/регулирана от екстрацелуларни сигнали киназа (MAPK/ERK).

Тепотиниб проявява изразена антитуморна активност при тумори с онкогенна активация на MET, като например изменения, водещи до пропускане на METex14.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

Наблюдавано е зависимо от концентрацията удължаване на QTc интервала при анализа на зависимостта между концентрацията и QTc интервала. При препоръчителната доза не са установени големи средни удължавания на QTc (т.е. > 20 ms) при пациенти с различни солидни тумори. Ефектът върху QTc интервала на тепотиниб при супратерапевтична експозиция не е оценяван. Вижте точки 4.4 и 4.8.

Установяване на статуса по отношение на пропускане на METex14

В клинични изпитвания за идентифициране на промените, водещи до пропускането на METex14 се разчита на получената следваща генерация след секвениране на РНК или ДНК (при 1 пациент) от проби, екстрахирани от туморна тъкан, фиксирана във формалин и импрегнирана с парафин (FFPE), или като е използвана циркулираща безклетъчна ДНК от плазма. Освен това за пациентите в Япония е имало на разположение метод на основата на РНК-базирана полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза, специфичен за откриване на промени в пропускането на METex14 в прясно замразена тъкан.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на тепотиниб е оценена в отворено многоцентрово проучване с едно рамо (VISION) при възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC), съдържащ изменения, водещи до пропускане на METex14 (n = 313). Пациентите са имали оценка на функционалния статус по Източната кооперативна онкологична група (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS*) 0 до 1 и или не са лекувани преди това, или са имали прогресия след до две линии на предшестваща системна терапия. Допуснати са да участват неврологично стабилни пациенти с метастази в централната нервна система. Пациенти с изменения, активиращи рецептора на епидермалния растежен фактор (*epidermal growth factor receptor, EGFR*) или анапластичната лимфомна киназа (ALK), са изключени. Пациентите са получавали тепотиниб като терапия от първа линия (52%), от втора линия (29%) или последваща линия (18%).

Пациенти, които са получавали тепотиниб като терапия от втора или последваща линия (n = 149), са с медиана на възрастта 71 години (диапазон от 41 до 89), 52% са жени, а 48% - мъже. Повечето пациенти са от бялата раса (56%), следвани от пациенти от азиатски произход (38%), и са хора, които никога не са пушили (53%) или са бивши пушачи (40%). Повечето пациенти са на възраст ≥ 65 години (75%), а 35% от пациентите са на възраст ≥ 75 години. Повечето пациенти (95%) са със заболяване стадий IV, при 81% има хистология на аденокарцином. Тринадесет процента от пациентите имат мозъчни метастази. Осемдесет и четири процента от пациентите са получили преди това противоракова терапия на основата на платина, а 54% от пациентите са получили противоракова имунотерапия, включвайки 40% от пациентите, които са получили имунотерапия като монотерапия. Пропускането на METex14 е установено проспективно чрез изследване на туморна тъкан при 65% от пациентите и чрез изследване на плазма при 56% от пациентите; 56% от пациентите са имали положителен резултат от изследванията с двата метода.

Пациентите са получавали 450 mg тепотиниб веднъж дневно до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Медианата на продължителността на лечението е 7,5 месеца (диапазон 0 до 72). Времето на проследяване е най-малко 18 и до 72 месеца към датата на заключване на данните (дата на заключване на данните - 20 ноември 2022 г.).

Първичният измерител на резултата за ефикасност е потвърденият обективен отговор (пълен отговор или частичен отговор) в съответствие с Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1*) според оценката от Независима комисия за преглед (*Independent Review Committee, IRC*). Допълнителните измерители на резултата за ефикасност включват продължителността на отговора и преживяемостта без прогресия, оценени от IRC, както и общата преживяемост.

Таблица 3: Клинични резултати в проучването VISION според оценката на IRC

Показател за ефикасност	Цялостна популация N = 313	Лекувани преди това пациенти N = 149
Степен на обективно повлияване (<i>objective response rate, ORR</i>), % ^a [95% ДИ]	51,4 [45,8; 57,1]	45,0 [36,8; 53,3]
Медиана на продължителност на отговора (<i>median duration of response, mDoR</i>), месеци ^b [95% ДИ]	18,0 [12,4; 46,4]	12,6 [9,5; 18,5]

IRC = Независима комисия за преглед, ДИ = доверителен интервал

^a Включва само частичен отговор

^b Оценки „product-limit“ (Kaplan-Meier), 95% ДИ за медианата с използване на метода на Brookmeyer и Crowley

Резултатът за ефикасност не зависи от вида на пробата (от плазма или тумор), използвана за установяване на статуса по отношение на пропускане на METex14. Наблюдавана е последователност по отношение на резултатите за ефикасност в подгрупите по предходна терапия, наличие на мозъчни метастази или възраст.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ТЕРМЕТКО във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на недребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Наблюдава се средна абсолютна бионаличност 71,6% след единична доза 450 mg тепотиниб, прилагана след прием на храна; медианата на времето до достигане на C_{max} е 8 часа (диапазон от 6 до 12 часа).

Наличието на храна (стандартна закуска с високо съдържание на мазнини и калории) повишава AUC на тепотиниб около 1,6 пъти и на C_{max} 2 пъти.

Разпределение

В човешката плазма тепотиниб се свързва във висока степен с протеините (98%). Средният обем на разпределение (V_z) на тепотиниб след интравенозно приложение на радиоизотопно маркирана доза (средно геометрично и $geoCV\%$) е 574 l (14,4%).

Биотрансформация

Като цяло метаболизмът е основен път на елиминиране, но на нито един метаболитен път не се дължи повече от 25% от елиминирането на тепотиниб. Идентифициран е един основен циркулиращ метаболит в плазмата, MSC2571109A. Приносът на основния циркулиращ метаболит за общата ефикасност на тепотиниб при хора е малък.

In vitro проучвания за фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на тепотиниб върху други транспортери: тепотиниб или основният му циркулиращ метаболит инхибира P-gp, BCRP, OCT1 и 2 и MATE1 и 2 при клинично значими концентрации. При клинично значими концентрации тепотиниб не представлява риск за транспортиращия органични аниони полипептид (*organic-anion-transporting polypeptide, OATP*) 1B1 и OATP1B3, както и за транспортера на органични аниони (OAT) 1 и 3.

Ефекти на тепотиниб върху UDP-глюкуронозилтрансферазата (UGT): тепотиниб е инхибитор на UGT1A9 при клинично значими концентрации, но клиничното значение е неизвестно. Тепотиниб и основният му циркулиращ метаболит не са инхибитори на другите изоформи (UGT1A1/3/4/6 и 2B7/15/17) при клинично значими концентрации.

Ефект на тепотиниб върху CYP 450 ензимите: при клинично значими концентрации нито тепотиниб, нито основният циркулиращ метаболит представляват риск за инхибиране на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1. Тепотиниб и основният му циркулиращ метаболит не индуцират CYP1A2 и 2B6.

Елиминиране

След интравенозно приложение на единични дози е наблюдаван общ системен клирънс (средно геометрично и $geoCV\%$) 12,8 l/ч.

След перорално приложение на радиоизотопно маркирана единична доза 450 mg тепотиниб, тепотиниб се екскретира основно чрез фекалиите (приблизително 78% от дозата се възстановява във фекалиите), като екскрецията чрез урината е второстепенен път на елиминиране.

Билиарната екскреция на тепотиниб е основен път на елиминиране. Непромененият тепотиниб представлява съответно 45% и 7% от общата радиоактивна доза във фекалиите и урината. Основният циркулиращ метаболит представлява само около 3% от общата радиоактивна доза във фекалиите.

Ефективният полуживот на тепотиниб е приблизително 32 ч. След многократно приложение веднъж дневно на дози 450 mg тепотиниб, медианата на кумулиране е 2,5-пъти за C_{max} и 3,3-пъти за $AUC_{0-24ч}$.

Зависимост от дозата и времето

Експозицията на тепотиниб се повишава приблизително дозопропорционално в клинично значимия дозов диапазон до 450 mg. Фармакокинетиката на тепотиниб не се променя зависимо от времето.

Специални популации

Популационен фармакокинетичен анализ не показва наличие на клинично значим ефект на възрастта (диапазон от 18 до 89 години), расата, пола или телесното тегло, върху фармакокинетиката на тепотиниб. Данните за етнически групи, различни от бялата раса и лицата от азиатски произход, са ограничени.

Бъбречно увреждане

Няма клинично значима промяна в експозицията при пациенти с лека и умерена степен на бъбречно увреждане. Пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) не са включени в клинични проучвания.

Чернодробно увреждане

След единична перорална доза 450 mg експозицията на тепотиниб е подобна при здрави участници и при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) и е малко по-ниска (с 13% по-ниска AUC и с 29% по-ниска C_{max}) при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) в сравнение със здрави участници. Въз основа на концентрациите на несвързан тепотиниб, AUC е съответно с около 13% и 24% по-висока при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане в сравнение със здрави участници. Фармакокинетиката на тепотиниб не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност или проучвания за токсичност при многократно прилагане.

Генотоксичност

Не са наблюдавани мутагенни или генотоксични ефекти на тепотиниб в *in vitro* и *in vivo* проучвания. Въпреки това максималната приложима доза, използвана при *in vivo* микронуклеарния тест при плъхове, дава изчислена системна експозиция почти 3 пъти по-ниска от клиничната плазмена експозиция. Основният циркулиращ метаболит е доказано немутагенен.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за оценка на карциногенния потенциал на тепотиниб.

Репродуктивна токсичност

В първото проучване за ембриофеталното развитие с перорален прием, бременни зайци са получавали дози 50, 150 и 450 mg тепотиниб хидрохлорид хидрат на kg дневно в периода на органогенезата. Приложението на доза 450 mg на kg (приблизително 61% от експозицията при хора при препоръчителната доза 450 mg ТЕРМЕТКО веднъж дневно, въз основа на AUC) е прекратено поради тежки токсични ефекти за майката. В групата с доза 150 mg на kg (приблизително 40% от експозицията при хора при препоръчителната доза 450 mg) две от животните са абортирали и едно е умряло преждевременно. Средното телесно тегло на плода е понижено при прием на дози ≥ 150 mg на kg дневно. Наблюдавано е дозозависимо увеличаване на скелетните малформации, включително малротации на предните и/или задните лапи със съпътстващо неправилно оформена лопатка, и/или неправилно положение на ключицата, и/или калканеуса, и/или талуса, при 50 mg на kg (приблизително 14% от експозицията при хора при препоръчителната доза 450 mg) и при 150 mg на kg дневно.

Във второто проучване за ембриофеталното развитие, бременни зайци са получавали перорално дози 0,5, 5 и 25 mg тепотиниб хидрохлорид хидрат на kg дневно по време на органогенезата. Наблюдавани са два фетуса с малформации, представляващи малротация на задните крайници: един в групата с 5 mg на kg (приблизително 0,21% от експозицията при хора при препоръчителната доза ТЕРМЕТКО 450 mg веднъж дневно, въз основа на AUC) и един в групата с 25 mg на kg (приблизително 1,3% от експозицията при хора при препоръчителната доза 450 mg), заедно с общо повишена честота на хиперекстензия на задните крайници при фетусите.

Не са провеждани проучвания за фертилитета с тепотиниб за оценка на възможното увреждане на фертилитета. Не са наблюдавани морфологични промени в мъжките или женските репродуктивни органи в проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета, с изключение на намалена секреция в семенните мехурчета на мъжки плъхове в 4-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане на препоръчителната доза 450 mg на kg дневно (съпоставима с експозицията при хора при препоръчителната доза 450 mg).

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучвания за оценка на риска за околната среда са показали, че тепотиниб има потенциала да бъде много устойчив и токсичен за околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол
Колоиден безводен силициев диоксид
Кросповидон
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза

Филмово покритие

Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Макрогол
Триацетин
Червен железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от алуминий/поливинилхлорид-полиетилен-поливинилиденхлорид-полиетилен-поливинилхлорид (Al/PVC-PE-PVDC-PE-PVC). Опаковка с 60 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1596/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 февруари 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Merck Healthcare KGaA, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Германия

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕРМЕТКО 225 mg филмирани таблетки
тепотиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 225 mg тепотиниб (като хидрохлорид хидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1596/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

termetko

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕРМЕТКО 225 mg таблетки
тепотиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

ТЕРМЕТКО 225 mg филмирани таблетки тепотиниб (tepotinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ТЕРМЕТКО и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ТЕРМЕТКО
3. Как да приемате ТЕРМЕТКО
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ТЕРМЕТКО
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ТЕРМЕТКО и за какво се използва

ТЕРМЕТКО съдържа активното вещество тепотиниб. Той принадлежи към група лекарства, наречени „протеин киназни инхибитори“, които се използват за лечение на рак.

ТЕРМЕТКО се използва за лечение на възрастни пациенти с рак на белия дроб, който се е разпространил в други части на тялото или не може да се отстрани чрез хирургична намеса. Лекарството се прилага, когато раковите клетки имат промяна в *MET* (фактор за мезенхимно-епителен преход) гена и когато предишното лечение не е успяло да спре заболяването Ви.

Промяна в *MET* гена може да доведе до образуване на изменен протеин, който впоследствие може да причини неконтролиран растеж на клетките и рак. Чрез блокиране на действието на изменения протеин ТЕРМЕТКО може да забави или да спре растежа на тумора. Може да спомогне и за свиване на тумора.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ТЕРМЕТКО

Не приемайте ТЕРМЕТКО

- ако сте алергични към тепотиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство, ако имате въпроси.

Проблеми с белите дробове или дишането

ТЕРМЕТКО може понякога да причини внезапни затруднения при дишане, които могат да бъдат придружени с повишена температура и кашлица. Кажете веднага на Вашия лекар, ако развиете някакви нови или влошаващи се симптоми (вижте точка 4), тъй като те може да са признаци на сериозно белодробно заболяване (интерстициална белодробна болест), на което трябва веднага да се обърне внимание. Може да се наложи Вашият лекар да Ви лекува с други лекарства и да прекъсне лечението Ви с ТЕРМЕТКО.

Наблюдение на чернодробната функция

Вашият лекар ще направи кръвни изследвания, за да провери доколко добре работи черният Ви дроб, преди да бъдете лекувани с ТЕРМЕТКО, както и при необходимост по време на лечението.

Проследяване на сърдечната функция

Вашият лекар може да направи ЕКГ изследвания при необходимост по време на лечението, за да проверява дали ТЕРМЕТКО повлиява сърдечния Ви ритъм.

Контрацепция

Това лекарство не трябва да се използва по време на бременност, тъй като може да увреди бебето преди да се роди. Мъжете и жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с ТЕРМЕТКО и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза. Вашият лекар ще Ви даде насоки за подходящите методи за контрацепция. Вижте „Бременност“ по-долу.

Деца и юноши

Това лекарство не е проучвано при пациенти на възраст под 18 години.

Други лекарства и ТЕРМЕТКО

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

ТЕРМЕТКО може да повлияе на действието на следните лекарства и/или да увеличи нежеланите реакции от тези лекарства:

- дабигатран – използва се за превенция на инсулт или венозна тромбоза/белодробна емболия
- дигоксин – използва се за лечение на неравномерен сърдечен ритъм или други проблеми със сърцето
- алискирен – използва се за лечение на високо кръвно налягане
- еверолимус – използва се за лечение на рак
- сиролимус – използва се за превенция на отхвърлянето на орган при трансплантирани пациенти
- розувастатин – използва се за лечение на високи нива на масти в кръвта
- метотрексат – използва се за лечение на възпалителни заболявания или рак
- топотекан – използва се за лечение на рак
- метформин – използва се за лечение на диабет

Бременност и кърмене

Бременност

Не приемайте ТЕРМЕТКО, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го приемате. Това лекарство може да увреди бебето преди да се роди. Препоръчва се да се направи тест за бременност преди започването на лечение с ТЕРМЕТКО.

Контрацепция при мъже и жени

Ако сте жена и можете да имате деца, трябва да използвате ефективен метод на контрацепция, за да избегнете забременяване по време на лечението с ТЕРМЕТКО и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза. Говорете с Вашия лекар, ако приемате хормонални контрацептиви (напр. „противозачатъчни таблетки“), тъй като ще трябва да използвате втори метод на контрацепция през това време.

Ако сте мъж, трябва да използвате бариерен метод на контрацепция, за да предпазите Вашата партньорка от забременяване, докато сте на лечение с ТЕРМЕТКО и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза.

Вашият лекар ще Ви даде насоки относно подходящите методи на контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали чрез кърмата ТЕРМЕТКО може да попадне в организма на бебето. Спрете да кърмите Вашето бебе, докато сте на лечение с това лекарство и в продължение на най-малко 1 седмица след последната доза.

Шофиране и работа с машини

ТЕРМЕТКО не повлиява способността за шофиране и за работа с машини.

ТЕРМЕТКО съдържа лактоза

ТЕРМЕТКО съдържа 4,4 mg лактоза монохидрат във всяка таблетка. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате ТЕРМЕТКО

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е 2 таблетки ТЕРМЕТКО, приети през устата, веднъж дневно. Може да продължите да приемате това лекарство всеки ден, докато имате полза от него и нямате непоносими нежелани реакции. В случай на непоносими нежелани реакции, Вашият лекар може да Ви посъветва да намалите дозата до 1 таблетка дневно или да прекъснете лечението за няколко дни.

Приемайте таблетките с храна или малко след хранене, гълтайте ги цели и не ги дъвчете. Така ще бъде сигурно, че цялата доза е попаднала в организма Ви.

Ако имате затруднения при поглъщането на таблетките, можете да ги смесите с вода:

- Пуснете таблетките в чаша, без да ги разтрошавате.
- Добавете 30 ml (две супени лъжици) негазирана вода – не използвайте никакви други течности.
- Разбъркайте водата, докато таблетката се раздробява на много малки частици. Това може да отнеме няколко минути. Таблетката няма да се разтвори напълно.
- Изпийте течността в рамките на един час.
- За да сте сигурни, че сте приели цялото количество лекарство, изплакнете чашата щателно с още 30 ml вода и я изпийте незабавно.

Ако имате назогастрална сонда с размер 8 FR или по-голям:

- Следвайте същите указания за смесване на таблетките в 30 ml негазирана вода, както е описано по-горе.
- Приложете течността в рамките на 1 час, като следвате указанията на производителя на назогастралната сонда.

- За да сте сигурни, че сте приели цялото количество лекарство, изплакнете чашата и спринцовката двукратно, всеки път с по 30 ml вода, за да е сигурно, че в чашата или спринцовката няма остатъци от лекарството и е приложена цялата доза.

Ако сте приели повече от необходимата доза ТЕРМЕТКО

Опитът с предозиране на ТЕРМЕТКО е ограничен. Симптомите на предозиране се очаква да бъдат подобни на споменатите като възможни нежелани реакции (вижте точка 4). Ако сте приели повече от необходимата доза ТЕРМЕТКО, говорете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете ТЕРМЕТКО

Ако пропуснете доза ТЕРМЕТКО, вземете дозата веднага щом си спомните за нея. Ако следващата Ви доза трябва да се приеме в рамките на 8 часа, прескочете пропуснатата доза и вземете следващата си доза в обичайното за Вас време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Проблеми с белите дробове или дишането

Кажете веднага на Вашия лекар ако имате влошаване на симптомите или развиете някакви нови симптоми, като внезапни затруднения при дишане, кашлица или повишена температура. Те може да са признаци на сериозно белодробно заболяване (интерстициална белодробна болест), на което трябва веднага да се обърне внимание. Тази нежелана реакция е честа (може да засегне до 1 на 10 души).

Други нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар, ако получите каквито и да било други нежелани реакции. Те могат да включват:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Оток, причинен от натрупване на течност в тялото (едем)
- Гадене или повръщане
- Диария
- Повишени нива на креатинин в кръвта (признак на възможни проблеми с бъбреците)
- Повишени нива на аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза или алкална фосфатаза в кръвта (признак на възможни проблеми с черния дроб)
- Повишени нива на амилаза или липаза в кръвта (признак на възможни проблеми с храносмилането)
- Понижени нива на протеина албумин в кръвта

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Промяна в електрическата активност на сърцето, наблюдавана на ЕКГ (удължаване на QT интервала)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ТЕРМЕТКО

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ТЕРМЕТКО

- Активното вещество е тепотиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа 225 mg тепотиниб (като хидрохлорид хидрат).
- Другите съставки са манитол, колоиден безводен силициев оксид, кросповидон, магнезиев стеарат и микрокристална целулоза в ядрото на таблетката, и хипромелоза, лактоза монохидрат (вижте точка 2, „ТЕРМЕТКО съдържа лактоза“), макрогол, триацетин, червен железен оксид (E172) и титанов диоксид (E171) във филмовото покритие.

Как изглежда ТЕРМЕТКО и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки ТЕРМЕТКО са бяло-розови, овални, двойно изпъкнали, с размери приблизително 18 x 9 mm, с изпъкнало релефно означение „М“ от едната страна и гладки от другата страна. Всяка опаковка съдържа 60 таблетки в прозрачен блистер, който се състои от фолио с многослойна съставна форма и алуминиево затварящо покритие.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

Производител

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.